Notice scientifique

Dénomination
Dipidolor*

Titulaire de l'enregistrement
Janssen Cilag s.a.
Antwerpseweg 15-17
B-2340 Beerse

Fabricant
GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A.
Strada Provinciale Asolana N. 90 (loc San Polo)
I - 43056 Torrile (PR)

Numéro de l'autorisation de mise sur le marché
BE 119402

Composition
Piritramid. 10 mg, ac. tartaric., aqua ad iniect. q.s. ad 1 ml.

Formes, voies d'administration et conditionnements
Ampoules de 2 ml de solution injectable pour administration sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse.
Emballage de 5, 30 (emballage clinique) ampoules de 2 ml.

Propriétés
Pharmacodynamie:
Le piritramide, un opiacé ou analgésique central, est un dérivé de la 3,3-diphénylpropylamine et est un peu moins puissant que la morphine (mg pour mg 2/3 de la morphine). L'activité analgésique repose sur une interaction avec les récepteurs aux opiacés au niveau de la moelle épinière, de la moelle allongée, du diencéphale, du thalamus, de l'hypothalamus, du cortex et du système limbique. Le seuil de la douleur est ainsi rehaussé, et le vécu de la douleur modifié.
Le piritramide possède un profil clinique particulier, probablement en raison de sa structure spéciale (dipipéridine). Sa caractéristique principale est que, par comparaison à la morphine, il entraîne moins d'effets secondaires tels que nausées et vomissements, constipation et dépression respiratoire. Par contre, la sédation est plus fréquente. On observe une plus grande stabilité cardio-vasculaire qu'avec la morphine et la péthidine: un état inchangé à une légère baisse du volume systolique et de la fréquence cardiaque, une

courte baisse initiale de la résistance périphérique, un effet inotrope négatif plus réduit et minimal, une augmentation plutôt légère de la tension veineuse centrale, une tension des artères pulmonaires inchangée et une légère augmentation de la tension diastolique finale dans le ventricule gauche.
D'autres activités associées aux opiacés sont les suivantes : l'apaisement de la toux, l'inhibition de certaines sécrétions de l'hypophyse et de l'hypothalamus (uniquement à des doses élevées d'utilité clinique), la diminution de la motilité propulsive dans le tractus gastro-intestinal, la réduction de la sécrétion et l'augmentation de la tonicité (allant jusqu'aux spasmes) des sphincters.
Pharmacocinétique:
Les études cliniques ont mis en évidence un déclenchement rapide de l'activité : 15 à 20 minutes après administration intramusculaire ou sous-cutanée, on observe déjà un effet analgésique (pour la péthidine, après 20 à 30 minutes et pour la morphine, après 30 à 40 minutes). Cette activité est relativement longue (4 à 6 heures). La biotransformation du piritramide a principalement lieu dans le foie (rat) . Les structures des métabolites ne sont pas connues. Chez l'animal (rat), l'élimination a principalement lieu par voie fécale (jusque ±95%). On dispose de peu de données sur le processus de métabolisation et d'élimination du piritramide chez l'être humain.
Dans une étude au cours de laquelle une dose unique de 0,2 mg/kg de piritramide a été administrée par voie intraveineuse à 29 patients, la pharmacocinétique du piritramide a été la mieux décrite par un modèle linéaire à 3 compartiments avec une distribution rapide et importante (le volume de distribution total à l'état d'équilibre était de ± 6 l/kg) et une élimination relativement lente (la clairance plasmatique totale s'élevait à ± 7 ml/kg/min.; la demi-vie d'élimination plasmatique a varié entre 4 et 10 heures.). La liaison aux protéines plasmatiques est très élevée (± 95%). Le fait que l'excrétion urinaire sous forme de piritramide inchangé soit négligeable (± 1,4% de la dose administrée; la clairance rénale étant de ± 0,13 ml/kg/min.) suggère que l'élimination du piritramide dépend pratiquement exclusivement de la métabolisation par le foie ('ratio d'extraction' estimé: entre 0,5 et 0,7). Il semblerait que le piritramide n'ait pas de métabolites actifs.

Indications
Dipidolor est indiqué pour les situations dans lesquelles on utilise un morphinomimétique injectable, notamment pour apaiser la douleur aiguë (colique néphrétique et colique hépatique), la douleur pré-, per- et postopératoire, ainsi que dans les états s'accompagnant d'une douleur intense et de longue durée, telle que la douleur en phase terminale d'une néoplasie ou les douleurs post-traumatiques.

Posologie et mode d'emploi
Dipidolor peut être injecté par voie intramusculaire, sous-cutanée ou intraveineuse. Compte tenu de l'activité déprimant la respiration propre à tous les morphinomimétiques,

l'administration I.V. de Dipidolor est réservée à des fins anesthésiques. On peut également administrer Dipidolor aux enfants de tous âges. La dose est alors de 0,25 mg/kg (ou 5 mg par 20 kg) et peut être administrée au maximum 3 à 4 fois par 24 heures.
En cas de douleur aiguë ou en prémédication, une injection intramusculaire de 0,2 à 0,3 mg par kg de poids corporel (15 à 20 mg/adulte) suffit.
Lors de l'induction de l'anesthésie, on peut injecter une dose de 0,2 à 0,3 mg par kg de poids corporel (doses plus élevées pour certaines techniques).
Selon le type d'anesthésie et l'analgésie souhaitée, on peut encore injecter de façon répétée en phase peropératoire des doses intraveineuses de 0,1 à 0,4 mg par kg de poids corporel (ou d'une manière continue en perfusion).
L'analgésie en phase postopératoire ou en cas de douleurs fortes et de longue durée dépendra de l'intensité de la douleur, de l'âge et de l'état général du patient, et éventuellement des analgésiques et autres médications induisant une dépression bulbaire, administrés en phase peropératoire. On injecte généralement par voie intramusculaire 0,2 à 0,3 mg par kg de poids corporel; cela revient en moyenne à 2 ml (20 mg) pour un patient adulte. On ne procédera à des administrations supplémentaires qu'en cas de douleur. Il est recommandé d'attendre 30 minutes avant d'administrer une nouvelle injection.
Dose journalière maximale: En raison du mécanisme de tolérance (ce qui vaut également pour la dépression respiratoire) la dose journalière maximale peut varier. Chez le patient non "tolérant", la dose journalière maximale est de 80 mg (répartis en 4 administrations) par 24 heures.
Une réduction de la dose peut être nécessaire dans les cas suivants :
- chez les patients ayant déjà reçu une médication qui exerce une activité dépressive sur la respiration (p.ex. morphinomimétiques en prémédication, hypnotiques à longue durée d'action (barbituriques, certaines benzodiazépines));
- chez les patients ayant une réserve respiratoire diminuée;
- chez les patients âgés (métabolisation plus lente), il peut être souhaitable de limiter la dose à 10 mg par administration;
- chez les nouveau-nés et les nourrissons, une barrière hémato-encéphalique insuffisante peut faire augmenter l'activité aussi bien que les effets secondaires;
- en cas d'insuffisance hépatique et rénale. On réduira la dose selon le degré de l'insuffisance et la quantité de protéines plasmatiques. Pratiquement, on peut commencer par une demi-dose (10 mg/adulte), qui peut ensuite être adaptée d'après l'analgésie obtenue ou le trouble respiratoire causé (p.ex. un rythme respiratoire inférieur à 10 inspirations par minute constitue un paramètre clinique applicable pour la dépression respiratoire).
Une adaptation de la dose dépendra :
- de l'analgésie obtenue;
- de l'incidence des effets secondaires (p.ex. fréquence respiratoire de moins de 10 fois par minute).

Important: Afin d'éviter toute dépendance physique et psychique, on fera en sorte que la durée du traitement soit la plus courte possible.

Contre-indications

- Hypersensibilité connue à l'un des composants;
- Dépression respiratoire existante, alcoolisme aigu, traumatismes crâniens et cérébraux, coma et états s'accompagnant d'une pression intracrânienne accrue (applicable en particulier lorsque Dipidolor est utilisé en dehors de l'anesthésie);
- l'administration concomitante d'inhibiteurs de la MAO (jusque 10 jours après l'arrêt de ces derniers);
- syndrome de douleur abdominale d'origine inconnue (sauf, naturellement, si Dipidolor est utilisé en phase préopératoire).

L'administration de Dipidolor à la mère est contre-indiquée lors de la période d'allaitement. Si l'administration de Dipidolor à la mère est nécessaire, l'allaitement doit être arrêté.

Effets indésirables

A la dose mentionnée de 15 à 20 mg de Dipidolor par injection, on n'observe que peu d'effets secondaires.

-Système nerveux central: la sédation ou la somnolence est le principal effet secondaire. Un myosis peut également se manifester.

-Cardiovasculaire: une hypotension peut se manifester dans de rares cas

-Respiratoire: à des doses plus élevées, chez les patients sensibles ou en cas d'administrations fréquentes, on peut voir apparaître une dépression respiratoire (moins de 10 respirations par minute).

-Gastro-intestinal: les nausées et vomissements sont rares après l'administration de Dipidolor. De même, les effets sur l'intestin sont légers (constipation et hyposécrétion).

-Foie et bile: des spasmes biliaires dus à un spasme du sphincter d'Oddi peuvent se produire.

-Peau: du prurit et des éruptions cutanées peuvent se présenter dans de rares cas.

-Tractus urinaire: on peut voir apparaître des troubles de la miction pouvant conduire à une rétention d'urine.

Dépendance vis-à-vis des narcotiques:

Dipidolor peut, comme toutes les morphines et leurs dérivés, donner lieu à une dépendance physique et psychique (respectivement dépendance et toxicomanie). On constate aussi qu'avec le temps, une plus grande quantité de médicament est nécessaire pour obtenir le même effet analgésique (accoutumance ou tolérance). La dépendance augmente le plus souvent en fonction de la durée du traitement et de la dose administrée. Lors de la dégradation du médicament, du remplacement par un morphinomimétique moins puissant ou de l'administration d'un antagoniste, un syndrome de sevrage peut se

manifester, accompagné de troubles de l'équilibre, de tremblements et d'angoisse, de vomissements, de diarrhée et d'augmentation de la tension artérielle.

Précautions particulières

Dipidolor est soumis aux dispositions légales relatives aux stupéfiants.

Compte tenu du risque de dépendance, on fera en sorte que la durée du traitement soit la plus courte possible et une grande prudence est de rigueur chez les patients ayant des antécédents de dépendance vis-à-vis d'autres psychotropes.

La prudence est conseillée en cas d'hypothyroïdie, d'insuffisance adrénocorticoïde, d'hypertrophie de la prostate, de bronchopneumopathie chronique obstructive, de cœur pulmonaire et de choc, ou lorsque le patient prend d'autres substances qui dépriment le système nerveux central (p.ex. alcool, barbituriques, hypnotiques, certaines benzodiazépines, etc.).

La prudence est également requise en cas d'administration de Dipidolor aux personnes âgées, aux patients présentant une insuffisance hépatique ou une réserve respiratoire diminuée (voir rubrique "Posologie et mode d'emploi"). On aura toujours un antagoniste sous la main. En cas d'atonie intestinale gênante, les inhibiteurs de la cholinestérase (p.ex. néostigmine) ou une médication parasympathicomimétique (p.ex. chlorure de bétanéchol) pourront lever sélectivement la constipation.

En passant d'un analgésique narcotique à un autre, il ne faut pas oublier que l'activité intrinsèque qui entraîne la dépendance peut être différente malgré une même action analgésique, de sorte que des symptômes de sevrage peuvent apparaître.

Grossesse et lactation

Grossesse:

Les données existantes sont insuffisantes pour qu'on puisse juger d'une éventuelle nocivité de l'utilisation de Dipidolor chez la femme enceinte. Il n'existe jusqu'à présent aucune indication de nocivité chez l'animal de laboratoire. Pour des raisons de sécurité, il est déconseillé d'utiliser Dipidolor pendant la grossesse.

Si Dipidolor a été administré à la mère dans les heures qui précèdent l'accouchement, on tiendra compte d'éventuelles difficultés respiratoires chez l'enfant à la naissance. En effet, la barrière hémato-encéphalique est plus perméable chez le nourrisson et le centre respiratoire du jeune enfant est plus sensible que celui de l'enfant plus âgé ou de l'adulte. L'administration de naloxone à l'enfant peut être nécessaire.

La femme enceinte devenue dépendante: L'embryon (ou le fœtus) peut également devenir dépendant et donc manifester un syndrome de sevrage. Ce dernier peut conduire à un avortement précoce ou à la mort du fœtus. Il est dès lors recommandé de contrôler la femme enceinte dépendante qui reçoit régulièrement Dipidolor ou un morphinomimétique de remplacement.

Ce n'est qu'après l'accouchement qu'une cure de désintoxication de la mère et de l'enfant pourra débuter.

Lactation:

L'administration de Dipidolor à la mère est contre-indiquée pendant la période d'allaitement. Si l'administration de Dipidolor à la mère est nécessaire, l'allaitement doit être arrêté.

Interactions

Interactions souhaitées:

Dans le traitement des douleurs intenses et prolongées, une administration simultanée de certains neuroleptiques (p.ex. halopéridol 2 x 0,5 mg/adulte par voie orale par jour) renforce non seulement l'effet analgésique de Dipidolor, mais exerce aussi une action favorable sur les nausées et vomissements éventuels, ainsi que sur le psychisme du patient (neuroleptanalgésie). Cette dernière interaction avec le système limbique influence favorablement le vécu de la douleur.

Interactions non souhaitées:

- Une administration simultanée d'inhibiteurs de la MAO peut ralentir le métabolisme de Dipidolor. On arrêtera dès lors l'administration d'inhibiteurs de la MAO 10 jours au moins avant d'instaurer un traitement par Dipidolor.
- Avec d'autres substances qui dépriment le système nerveux central : certaines substances telles que l'alcool, les barbituriques, les benzodiazépines, les dérivés de la phénothiazine, les antidépresseurs tricycliques, les gaz halogénés et d'autres hypnotiques non sélectifs peuvent renforcer l'activité dépressive des opiacés sur la respiration (donc aussi celle de Dipidolor). Ce renforcement peut se faire par divers mécanismes : interactions sur le métabolisme, sur l'activité au niveau du récepteur ou activité supplémentaire intrinsèque.

Conduite d'un véhicule et utilisation de machines

On tiendra compte de l'effet sédatif de Dipidolor, même si celui-ci diffère fortement selon l'individu. Une mesure de précaution consistera à respecter un délai d'attente de 6 à 8 heures après une administration unique de 20 mg de Dipidolor, et de 12 à 24 heures après des administrations répétées.

Surdosage

1. Surdosage aigu:

Selon la sensibilité individuelle, le tableau clinique peut différer fortement : rougeur au visage, palpitations, hypotension, dysphorie, céphalée, désorientation, syncope, troubles visuels, dépression respiratoire, apnée et mort. La dose administrée par voie parentérale à laquelle une dépression respiratoire grave peut survenir est de 60 à 80 mg pour l'adulte.
Traitement : L'administration d'un antagoniste est nécessaire (p.ex. pour l'adulte : 0,4 mg de naloxone toutes les 2 à 3 minutes, si nécessaire). Des soins intensifs peuvent être

nécessaires (intubation et ventilation). Des mesures pour éviter l'hypothermie et pour maintenir la volémie peuvent êre indiquées.

2. Surdosage chronique:

Voir la rubrique "Effets indésirables"

N.B.: Un myosis prononcé est un signe pathognomonique de surdosage. En cas d'hypoxie de longue durée, le myosis se transforme en mydriase.

Conservation

Pas de précautions particulières de conservation. L'abréviation "exp." sur l'emballage signifie que la validité du médicament expire à la date mentionnée après l'abréviation (mois et année).

Conserver le médicament hors de portée des enfants.

Délivrance

La prescription obligatoire doit répondre aux modalités légales requises pour les stupéfiants.

Dernière mise à jour de la notice

03/2013

Date de l’approbation du RCP : 07/04/2013

* Marque déposée